

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Düsseldorf

(Direktor: Professor. Dr. W. Hort)

Zur Pathologie der
Parainfluenza-Viruspneumonie
bei der weißen Maus

Klinische, bakteriologische, virologische,
lichtmikroskopische und elektronenoptische
Untersuchungen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Stefan Eckardt
und
Dietmar Hein

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533920_0023

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Düsseldorf

(Direktor: Professor. Dr. W. Hort)

Zur Pathologie der
Parainfluenza-Viruspneumonie
bei der weißen Maus

Klinische, bakteriologische, virologische,
lichtmikroskopische und elektronenoptische
Untersuchungen

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Stefan Eckardt
und
Dietmar Hein

Düsseldorf, im April 1979



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan

der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Krüskemper

Referent

gez.: Prof. Dr. Müntefering

Korreferent

gez.: Prof. Dr. Schmidt

Inhaltsverzeichnis

- Einleitung	S. 1
- Material und Methoden	S. 2
- Ergebnisse	S. 6
a) Klinik	
b) Makropathologie	S. 7
c) Bakteriologie	
d) Virologie	
e) Lichtmikroskopie	
f) Statistische Auswertung	S. 8
g) Elektronenmikroskopie	S. 9
- Diskussion	S. 11
- Zusammenfassung	S. 15
- Abbildungen	S. 16
- Literaturverzeichnis	S. 27

Einleitung

Morphologisch steht bei den Viruspneumonien verschiedenster Ätiologie oft eine entzündliche Infiltration des Interstitiums im Vordergrund. Das hat zu der Auffassung geführt, daß eine Schädigung der Strukturelemente des Interstitiums, insbesondere des Gefäßsystems, von initialer Bedeutung für die virale Pneumonie sei. Die in späteren Entwicklungsstadien der Viruspneumonie ebenfalls zu beobachtende alveoläre Schädigung wird dagegen nach herrschender Lehrmeinung größtenteils durch eine bakterielle Superinfektion hervorgerufen. Erste Ergebnisse voraufgegangener experimenteller Untersuchungen deuten jedoch auf eine primäre Schädigung nicht nur des Bronchus-, sondern auch des Alveolarepithels hin.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, unter Ausschluß einer Superinfektion den Ablauf der viralen Lungenschädigung unter besonderer Berücksichtigung der frühen postinfektiösen Phase darzustellen.

Wir haben dazu das zur Gruppe der Paramyxoviren zählende Parainfluenza-1-Virus¹ gewählt. Dieses ist ein typischer Vertreter der nekroseerzeugenden Viren mit starker Affinität zu den Flimmerepithelien des Respirationstraktes (Blandford, Heath, 72; Dourmashkin, Tyrrell, 70). Es spielt als Erreger der Neugeborenenpneumonie (Haagen, 65; Noda, 53) sowie des Croup-Syndroms (Parrot, 63; Reimann, 67; Schumacher, 69) eine dominierende Rolle. Im Erwachsenenalter manifestiert sich eine Parainfluenza-Infektion überwiegend im oberen Respirationstrakt und nur selten einmal als Pneumonie; es findet sich aber eine weitestgehende Übereinstimmung der Parainfluenza-Pneumonie mit der relativ häufigen Influenza-Pneumonie des Erwachsenenalters (Güthert, 64; Kühn, 77).

1) Syn: Sendai-Virus, Hemaggl. Virus of Japan, Influenza-D-Virus, Cop. 222-Virus

Material und Methoden

Insgesamt 51 weibliche, spezifiziert pathogenfreie, drei Wochen alte Mäuse des Stammes NMRI/Han., die bei Versuchsbeginn 15-20 g. wogen, wurden bei 25°C Raumtemperatur und 58% relativer Luftfeuchtigkeit in Makrolonkäfigen gehalten. Fertigfutter¹ sowie Leitungswasser standen ad libitum zur Verfügung.

Während des gesamten Krankheitsverlaufes registrierten wir täglich das allgemeine klinische Erscheinungsbild und achteten dabei besonders auf Husten, Rhinorrhoe, Konjunktivitis und Flankeneinziehungen. Gewicht und Körpertemperatur aller Versuchstiere wurden 24 Stunden vor der Infektion sowie eine Stunde vor Tötung bestimmt.

Durch Punktion des Sinus infraorbitalis mit Pasteurpipetten gewannen wir Blut für die nachstehenden Untersuchungen.

Die Zählung der Leukozyten erfolgte in der Fuchs-Rosenthal-Kammer, das Blutbild wurde an nach Pappenheim gefärbten Blutaussstrichen erstellt.

Die Messung des Blut-pH-Wertes erfolgte mit einer Kapillar-Glaselektrode bei 37°C. Standardbikarbonat und pCO₂ wurden im indirekten Verfahren nach Sigaard-Andersen ermittelt. Weil die Gewinnung arteriellen Blutes eine zu große Belastung für die Tiere bedeutet hätte, erfolgten sämtliche Untersuchungen am venösen Blut.

Das Virus lag in Chorioallantoisflüssigkeit bebrüteter Hühnereier vor². Drei Roux-Kolben mit gut gewachsenen GMK-Zellschichten wurden zur Herstellung der Virussuspension mit je 1 ml 10⁻¹ verdünnter virushaltiger Chorioallantoisflüssigkeit ins serumfreie Medium hinein beimpft (2 Kulturen, 1 Kontrolle). Nach einer Bebrütung

1) Fa. Hoeveler

2) Wir danken Herrn Dr. Gerth, Tübingen, für die Bereitstellung des Virus.

von 3 Tagen bei 37°C wurde die Adsorption von Meer-schweinchenerythrozyten (HAD) auf der Kontrollkultur überprüft; adsorbierten ca. 25% aller Zellen Erythrozyten, so wurde in allen Kulturen das Medium gewechselt und die Zellschicht mit 30-40 ml serumfreien Mediums soeben bedeckt. Daran schloss sich eine Bebrütung der Kulturen für 12 Stunden an. Adsorbierten im darauffolgenden HAD nahezu 100% der Zellen Erythrozyten, wurden die restlichen 2 Kulturen dreimal bei -20°C gefroren und getaut. Die entstandene Suspension wurde 20 min. bei 3000 U/min zentrifugiert. Der Überstand stellte die Virus-Stamm suspension dar. Die Mäuse wurden in tiefer Äthernarkose mit je 0,02 ml der 10⁻² verdünnten Virussuspension intranasal infiziert. Kontrolltiere erhielten die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung.

Zu acht verschiedenen Zeitpunkten (6 Std., 12 Std., 1, 2, 3, 4, 5, 6 Tage nach der Infektion) wurden Gruppen zu je 4 Tieren entblutet und die Lungen makroskopisch, bakteriologisch, virologisch sowie licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Für die bakteriologische Untersuchung wurden Gewebeproben aus den Lungen der infizierten Tiere für 48 Stunden in Rinderbouillon bei 37°C inkubiert. Zur Virusisolierung wurden Lungengewebsstücke einer Mäusegruppe mit Minimal Essential Medium zu einer 10⁻¹-Suspension verarbeitet. Die Suspension ruhte danach eine Stunde lang unter Antibiotikazusatz bei +4°C und wurde dann 10 min. bei 3000 U/min zentrifugiert. Je 0,05 ml Überstand wurden bei 37°C auf zwei GMK-Röhrchen gebracht. Nach 3-5 Tagen wurden die Kulturen auf Hämadsorption geprüft. Erfolgte keine Adsorption von Erythrozyten, wurde eine weitere Passage angeschlossen. Nach maximal drei Passagen wurden die Isolierungsversuche¹ abgeschlossen.

1) Wir danken Frau Dr. I. Koch, Impfinstitut und Virologie d. Freien u. Hansestadt Hamburg, Dir.: Prof. Dr. Ehrengut, für ihre freundl. Hilfe bei der Virusvermehrung u. -isolierung.

Für die Lichtmikroskopie wurden Blöckchen von Lungengewebe in 4%igem neutralen Formalin oder Bouinscher Lösung fixiert und nach 12 Stunden in Paraplast eingebettet. Von drei mindestens 500 μ voneinander entfernten Stufen fertigten wir jeweils mehrere Schnitte an und färbten mit Hämatoxylin-Eosin und Elastica-van Gieson.

Der Anteil von Alveolarlumen und Bronchuslumen an der Gesamtfläche der Schnitte wurde bei 100facher Vergrößerung mit Hilfe der Zeiss-Integrationsplatte II an je drei Schnittpräparaten pro Tier bestimmt. Zur Untersuchung des Mitoseverhaltens injizierten wir den Tieren jeweils eine Stunde vor Tötung intraperitoneal 1 ml einer mit physiologischer Kochsalzlösung 1:1 verdünnten H_3 -Thymidinlösung, entsprechend 500 μ Ci.

Die Autoradiographien wurden an 5 μ -Schnitten durchgeführt. Die Präparate wurden in Thymidinlösung (1 ml inaktives Thymidin/1 ml Aqua dest.) eine Stunde gewaschen, danach kurz in Chromalaungelatine getaucht und anschließend mit "stripping film" versehen. Nach einer Expositionszeit von 30 Tagen bei $+4^{\circ}C$ in lichtdichten Kassetten entwickelten wir die Filme 4 min. unter leichtem Schaukeln, spülten die Schnitte kurz in Wasser ab und fixierten sie nach einem Unterbrecherbad von 1 min. Dauer über 25-30 min in handelsüblichem Photofixier. Die fertigen Autoradiogramme erhielten eine HE-Färbung und wurden in Glycerin-gelatine eingedeckt.

Mit Hilfe der Punkt-Treffer-Methode wurde unter Anwendung der Zeiss-Integrationsplatte II bei 1000f. Vergrößerung die Rate der markierten Mitosen bei Alveolarzellen, Septalzellen und Bronchusepithelzellen bestimmt. Ausgezählt wurden von jedem Versuchstier in vier verschiedenen Schnittebenen jeweils 40 Gesichtsfelder.

Für alle quantitativen Untersuchungen¹ wurde der lineare Korrelationskoeffizient r zwischen der Zeitdauer T post infectionem und den Veränderungen des jeweiligen morphologischen Parameters bestimmt. Zur Elektronenmikroskopie² wurden in tiefer Äthernarkose Trachea und Zwerchfell blutfrei freipräpariert. Nach zwei Inzisionen zu beiden Seiten des Zwerchfells kollabierte die Lunge; anschließend wurde durch eine dritte Inzision eine Knopfkanüle in die Trachea eingeführt und abgebunden. Eine Instillation unter Druck von 8-9 cm H_2O gestattete eine Füllung der kollabierten Lunge ohne Überblähung. Die Darstellung besonders zarter Strukturen wie Kapillarendothelien und septale Interzellularspalten gelang am besten mit 3%iger Glutaraldehydlösung, gepuffert in Cacodylat unter einem pH von 7,4 und einer Osmolarität von 350-450 mosmol. Zur Beurteilung des Fixierungserfolgs wurde der Farbstoff Evansblue (0,01%) zugesetzt. Entwässerung und Einbettung in Araldit erfolgte unter Einschaltung eines Imprägnierungsbades mit Propylenoxid bzw. Propylenoxidaraldit (50/50). Ein Teil der Präparate wurde nach dem Fixieren und Aufschneiden in Säckchen aus Gaze eingebunden; eine Vielzahl von Präparaten konnte so durch sämtliche Stufen der Entwässerung, Imprägnierung und Polymerisation in einem Einbadverfahren zusammengefasst werden. Die Schnitte wurden mit Hilfe des Om 2 (Reichert) und des Ultratom 3 (LKB) mit Diamantmessern angefertigt. Nachkontrastiert wurde mit Bleicitrat (Reynolds). Zur Mikroskopie stand uns das Siemens-Elmiskop 101 zur Verfügung.

-
- 1) Wir danken Herrn Dipl.-Phys. J.-J. Jennissen, C. u. O. Vogt-Inst. f. Hirnforschg., Dir.: Prof. Dr. A. Hopf, für seine Hilfe bei den statistischen Berechnungen.
 - 2) Wir danken Herrn Prof. Dr. J. Bruch, Institut f. Arbeitsmedizin an der Gesamthochsch. Essen, Dir.: N. N., für Beratung u. Unterstützung bei den elektronenopt. Untersuchungen.

Ergebnisse

a) Klinik

Bereits 36 Stunden nach der Infektion ließ die Nahrungsaufnahme der Tiere nach; keines wurde nach dem dritten Tag fressend angetroffen. Die Wasseraufnahme war noch gering, ab dem 5. Tage fehlend. Ab dem 2. Tag verloren die Tiere deutlich an Gewicht, im Extremfall bis auf 55% des Ausgangsgewichtes (Abb. I). Die Tiere hockten vom dritten Tage an meist bewegungslos in kleinen Gruppen zusammen und reagierten kaum auf äussere Reize; das Fell erschien glanzlos und struppig. Signifikante Änderungen der Körpertemperatur traten bis zum dritten Tage nicht auf, insbesondere konnte Fieber nicht beobachtet werden. Nach drei Tagen kam es jedoch zu einem steilen Abfall der Körpertemperatur im Sinne einer ausgeprägten Hypothermie (Abb. II). Die Atemexkursionen erschienen bereits nach 36 Stunden tiefer und schneller, vom 3. Tage an bestand ein konstantes bronchiales Röcheln. Am 4. Tag imponierten Flankeneinziehungen. Husten, Rhinorrhoe und Konjunktivitis konnten im gesamten Beobachtungszeitraum nicht festgestellt werden. Bei einigen Tieren wurden leichte konjunktivale Injektionen beobachtet.

Von der 56. Stunde an stellten wir eine allmählich zunehmende, vom 4. Tag an schwere Zyanose des Gesichtes, der Ohren und der Pfötchen fest.

Die Blutgasanalyse aus venösem Blut ergab erst nach drei Tagen signifikant veränderte Ergebnisse: und zwar ein allmähliches Absinken des pH-Wertes bis auf 7,01 (Abb. III) sowie einen $p\text{CO}_2$ -Anstieg bis auf 105 mmHg und einen Abfall des Standardbikarbonates auf 10 mVal/l (Abb. IV).

Die absolute Leukozytenzahl fiel im Laufe der Erkrankung auf etwa die Hälfte des Ausgangswertes ab. Bereits nach 36 Stunden registrierten wir eine zunehmende Leukopenie mit relativer Lymphozytose. Im Blutbild imponierte

nach 24 Stunden ein erhöhter Anteil von großen Lymphozyten und deren fast völliges Fehlen nach 48 Stunden.

b) Makropathologie

Beginnend mit dem 4. Tag nach der Infektion zeigten sich an den Lungen fleckige, dunkelrote bis blaurote, zum Teil konfluierende Verdichtungen. Die Pleura blieb dabei glatt und spiegelnd (Abb. V).

c) Bakteriologie

Die angelegten Kulturen blieben überwiegend steril. Eine Lunge mit nachgewiesener Superinfektion durch Staph. aureus wurde in die weiteren Untersuchungen nicht einbezogen.

d) Virologie

Bei allen infizierten Tieren wurde aus dem Lungengewebe Virus isoliert. Bei der Kontrollgruppe konnte kein Virus nachgewiesen werden.

e) Lichtmikroskopie

Bereits sechs Stunden nach der Infektion zeigten sich im Lungenparenchym erste Schädigungszeichen in Form von allgemeiner Hyperämie, herdförmigen Atelektasen und geringen peribronchialen Infiltraten mit mononukleären Zellen.

Nach zwölf Stunden fanden sich neben herdförmigen Atelektasen und überblähten Bezirken fokale peribronchioläre Rundzellinfiltrate (Abb. VI).

24 Stunden nach der Infektion fanden sich bereits eine schwere nekrotisierende Bronchitis und Bronchiolitis. Peribronchial und in den verbreiterten Alveolarsepten entwickelten sich Infiltrate mit vorwiegend mononukleären Zellen. Ab dem 3. und 4. Tag enthielten die Alveolen reichlich Makrophagen und Erythrozyten. Unter dem Vollbild der Parainfluenzapneumonie bestanden ausgedehnte Epithelnekrosen be-

sonders in Bronchien und Bronchiolen. Weiterhin bestand eine Alveolitis; die zum Teil dystelektatischen Alveolen waren mit Oedemflüssigkeit, Zelltrümmern, massenhaft Makrophagen und Erythrozyten angefüllt. In den Gefäßen, insbesondere in den Lungenkapillaren, zeigte sich vielfach eine Stase des Blutstromes mit Bildung von multiplen intravasalen Gerinnseln.

f) Statistische Auswertung

Die Mitosen der Zellen im Alveolarbereich nehmen nach der Infektion sprunghaft ab, um sich nach einigen Tagen wieder den Ausgangswerten zu nähern. Zwischen der Krankheitsdauer T und der relativen Anzahl der Mitosen (Mitosen:Anzahl der Alveolarzellen) besteht eine signifikante lineare Korrelation ($r = 0,83$) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha \leq 0,1\%$.

Die Zellen im Interstitium zeigen ein konträres Verhalten. Hier ist die Anzahl der Mitosen post infectionem hoch, um dann im zeitlichen Verlauf abzunehmen. Zwischen der Zeit T und der relativen Anzahl der Mitosen (Mitosen:Anzahl der Septalzellen) besteht mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% ein linearer Zusammenhang ($r = -0,6031$; $\alpha \leq 5\%$).

Die Abnahme des Alveolarlumens ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 1\%$ linear mit der Infektionsdauer korreliert ($r = -0,66$).

Die Zellen des Bronchuslumens zeigen post infectionem eine relative Zunahme der Mitosen. Zwischen dieser Zunahme und der Zeitdauer T besteht mit einer Wahrscheinlichkeit von 99% eine lineare Korrelation ($r = 0,67$; $\alpha \leq 1\%$).

g) Elektronenmikroskopie

Die Entstehung ausgedehnter Nekrosen an Epithelien des Bronchialbaumes konnte auch elektronenoptische beobachtet werden. Ab der 6. Stunde bis zur 12. Stunde nach der Infektion zeigte sich an zahlreichen Epithelzellen ein Zelloedem; zu beobachten waren Kernschwellung und Verlagerung des Kernchromatins an die Kernmembran, Mitochondrienschwellung mit Zerstörung der Cristae-Strukturen, Vermehrung des endoplasmatischen Retikulums und Vesikelbildung gingen der Nekrose voraus, die bereits nach 12 Stunden zu beobachten war (Abb. VII). Besonders vom 4. Tage an fanden wir meist bronchusnahe Alveolarlichtungen mit Zellfragmenten, Alveolarmakrophagen und Leukozyten angefüllt (Abb. VIII). Trotz der Schwere dieser Veränderungen erschienen die Alveolarsepten und die sie bedeckenden Pneumozyten vielfach intakt (Abb. IX).

Bei systematischer Untersuchung zeigten sich jedoch nach der 6. Stunde immer wieder Nekrosen einzelner Pneumozyten. Dabei imponierte bei den Pneumozyten Typ I zunächst eine Dunkelfärbung des Zytoplasmas und eine starke Anreicherung freier Ribosomen. Bei fortschreitender Schädigung kam es dann zu einer starken Vakuolisierung und schließlich zur Ablösung der peripheren Zellabschnitte von der Basalmembran (Abb. X, XI). Ein anderes Schädigungsmuster mit Aufreißen der Zellmembran und Freisetzung von Zellorganellen zeigten die Pneumozyten Typ II (Abb. XI, XII); Anhäufungen derartiger Zellorganellen konnten besonders in atelektatischen Alveolen beobachtet werden (Abb. IX, XI).

Vakuolige Veränderungen und Schwellung des Zytoplasmas der Endothelzellen der Lungenkapillaren waren zu allen Zeitpunkten nach der Infektion und auch bei den Kontrolltieren beobachtet worden (Abb. X).

Regelmäßig erst nach Einsetzen nekrotisierender Schäden an den Epithelien des Bronchialbaumes und an den

Pneumozyten fanden wir Mikrothromben in Form von Thrombozytenaggregaten in den Lungenkapillaren (Abb. XIII).

Diskussion

Nur im Experiment ist es möglich, die zeitliche Folge und den genauen Ort der viralen Schädigung der Lunge festzuhalten, die zu schweren klinischen und morphologischen Veränderungen führt, deren Endzustand unter dem Begriff der interstitiellen Pneumonie bekannt ist. Für ein solches Experiment war es wichtig, ein Virus zu wählen, das sowohl in der Tier- wie in der Humanpathologie charakteristische Veränderungen hervorruft. Das Parainfluenza-1-Virus erfüllt diese Voraussetzungen. Es kommt bei Mäusen enzootisch vor und wird nach Aktivierung zum Erreger typischer Pneumonien bei Mäusen und Ratten (Röhler, Wagner, 67; Schels, Härtl, 71). Die Provokation der Erkrankung wurde durch die intranasale Tropfeninfektion, die auch Noda (1953) anwandte, durch die definierte Menge des verabreichten Virus gut reproduzierbar. Ritova et al. (1971) beschreiben schwerere Erkrankungen nach intranasaler Infektion als nach Infektion durch ein Aerosol. Die Pneumonie beim Versuchstier zeigte nach unseren Beobachtungen so große Übereinstimmung mit den im Schrifttum beschriebenen klinischen Erscheinungen bei Parainfluenza- und Influenza-Pneumonien des Menschen, daß die im Versuch ermittelten pathologischen Veränderungen jeweils in Gegenüberstellung mit Befunden aus der Humanpathologie diskutiert werden.

Der klinische Verlauf dokumentiert schon nach wenigen Tagen eine schwere Erkrankung der Atemwege, wie sie auch von Schels, Härtl, 1967 und Ward, 1974 beschrieben wird. Die im Gefolge auftretende alveoläre Gasaustauschstörung ist nach unserer Meinung Ursache für die Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose. Bedingt durch Nahrungskarenz und Zirkulationsstörungen tritt eine metabolische Azidose hinzu. Die Beeinträchtigung dieser Entwicklung durch

mögliche Schäden im Gastrointestinal- und Leberzellbereich ist von uns nicht untersucht worden. In einer klinischen Studie über Influenza-Pneumonien beschreiben auch Rogers et al. (1958) eine kombinierte metabolische und respiratorische Azidose in der Endphase der Erkrankung, während Newton-John et al. (1974) und Searle et al. (1971) bei tödlich verlaufenden Influenza-Pneumonien eine auf Hyperventilation zurückzuführende alkalotische Stoffwechsellage gefunden haben. Unsere Ergebnisse sind durch die Untersuchung von venösem Blut nur begrenzt interpretierbar. Insbesondere kann über die arterielle Sauerstoffsättigung nichts ausgesagt werden; bei schweren viralen Pneumonien beschreiben Rogers et al. (1958), Searle et al. (1971) und Newton-John et al. (1974) eine Sauerstoffuntersättigung des Blutes. Die beschriebene progrediente Zyanose legt jedoch den Schluß nahe, daß auch bei unseren Versuchstieren ein solcher hypoxischer Zustand vorlag.

Die gefundene Leukopenie mit relativer Lymphozytose ist charakteristisch für die unterschiedlichsten Viruserkrankungen und wird von Gsell, 1965, Reimann, 1967, und Kühn, 1977, auch bei Viruspneumonien beschrieben. Leukozytose mit vermehrtem Auftreten von stabkernigen Granulozyten, wie für bakterielle Erkrankungen typisch, wurde von uns nur in dem einen Fall gefunden, bei dem eine Anzüchtung von Staph. aureus aus dem Lungengewebe gelang.

In der Literatur wird in der Regel ein fieberiger Verlauf von Viruspneumonien beschrieben (Gsell, 65; Poland et al., 66; Reimann, 67; Foy et al., 72), lediglich Newton-John et al. (1974) erwähnen eine letal verlaufende Influenza-Pneumonie, in deren Endstadium ebenfalls eine Hypothermie auftrat, wie bei unseren Versuchstieren beobachtet. Dies ist weniger als spezifische Viruswirkung, denn vielmehr als Zeichen ausgedehnter Zirkulationsstörungen

bei schwerstem Krankheitszustand zu werten.

Hochgradiger Gewichtsverlust, die beschriebenen respiratorischen, metabolischen und zirkulatorischen Störungen bedingen den Tod von 18 Versuchstieren bis zum 5. Tag nach der Infektion, ähnlich wie es auch Noda (1953) beschreibt. Bei sicher ausgeschlossener bakterieller Superinfektion kann demnach eine Viruspneumonie in kurzer Zeit letal verlaufen (Oseasohn et al., 1959; Soto et al., 1959; Searle et al., 1971; Schels, Härtl, 1971).

Der makropathologische Aspekt der Viruspneumonie ist wenig typisch für das schädigende Agens (Kühn, 1977). Neben den von uns beschriebenen herdförmigen Verdichtungen werden noch Hyperämie und Oedem (Kühn, 1977), hämorrhagische Tracheobronchitis (Rogers et al., 1958), Abszessbildung und alveoläres Emphysem (Schels, Härtl, 1971), sowie Pleuraergüsse und petechiale Blutungen (Searle et al., 1971) beschrieben. Charakteristisch für die Parainfluenza-1-Pneumonie ist nach unseren Beobachtungen das Auftreten ausgedehnter Nekrosen der Epithelzellen des Tracheobronchialsystems, die bereits nach 12 Stunden nachzuweisen waren. Im Bereich der Epithelien konnten Blandford und Heath (1972) immunfluoreszenzmikroskopisch die meisten viralen Antigene nachweisen. Während Noda (1953) solche Nekrosen nur im Tierexperiment beobachten konnte, und Sano et al. (1953), sowie Güthert (1964) Hämorrhagien und Bindegewebsproliferationen als charakteristisch herausstellen, bestätigen Müntefering (1971), Ward (1974) und Kühn (1977) die vorrangige Bedeutung der Nekrose bei der Parainfluenza-Pneumonie. Der weitgehende Untergang des Bronchialepithels verhindert eine hinreichende Elimination von abgeschilferten Zellen und von Fragmenten des zerstörten Epithels (Degrè, 1968; 1971). Dies führt zu einer zunehmenden Verlegung von Lumina der Bronchiolen, Ductus alveolares und Alveolen, wie es durch den morpho-

metrischen Befund der Verminderung der freien Lumina dokumentiert wird. Als Folge dieser Erscheinung und der auftretenden Atelektasen kommt es zu einer bronchusnahen intraalveolären Pneumonie (Müntefering, 1971; Bruch, Müntefering, 1973; Kühn, 1977). Intraalveoläre Pneumonien finden sich zum Teil auch bei weitgehend intaktem Alveolarepithel. Der gleichwohl gezeigte Untergang von Pneumozyten ist seines frühen Auftretens wegen sicher einer direkten Einwirkung des Virus zuzuschreiben. Auch Langloss (1974) zeigte eine direkte Wirkung von FCV-Virus auf Pneumozyten. Ebenso wie Baskerville (1974) sind wir der Meinung, daß durch den Untergang der Pneumozyten Typ II und den daraus resultierenden Mangel an surfactant factor die Bildung von Atelektasen entscheidend begünstigt wird.

Metaplasien des Alveolarepithels, wie von Baskerville (1974) beschrieben, konnten wir der Kürze des Beobachtungszeitraumes wegen nicht feststellen.

Verlegung der Lungenstrombahn durch Mikrothromben haben wir frühestens am dritten Tag beobachtet. Diese deuten wir als Folge lokaler Kreislaufschädigung und nicht als Folge direkter, viraler Endothelschäden. Die bei Versuchs- und Kontrolltieren gleichermaßen beobachteten Endothelzellschwellungen deuten wir als Fixationsartefakte bei der angewandten Infusionsfixierung der Lunge. Die aber schon nach Stunden sichtbaren Lungenveränderungen können dagegen nach unserer Ansicht nicht Folge der lokalen Kreislaufstörung sein. Vergleichbare Ergebnisse erzielten Meessen et al. (1975) bei virusinduzierten Myokardschäden.

Ebenso, wie keine unmittelbare Einwirkung des Virus auf die Gefäße beobachtet werden konnte, fehlte jegliches Zeichen einer Viruseinwirkung auf die Zellen des Interstitiums. Das Bild der intraalveolären Pneumonie mit Atelektase vorwiegend in Nachbarschaft der

durch Nekrose des Epithels stark beeinträchtigten Bronchien steht demnach eindeutig im Vordergrund. Nach unserer Ansicht treten entzündliche Veränderungen des Interstitiums dagegen gänzlich in den Hintergrund und sind für die Beschreibung der eigentlichen viralen Schädigung eher irreführend. Die Parainfluenza-1-Viruspneumonie ist demnach eine intra-alveoläre und nicht primär eine interstitielle Pneumonie.

Zusammenfassung

Bei einer durch intranasale Infektion mit Parainfluenza-1-Viren hervorgerufenen Pneumonie wurden bei Mäusen morphologische Veränderungen insbesondere in der frühen postinfektiösen Phase untersucht. Dabei wurden nicht nur die typischen nekroseerzeugenden Eigenschaften des Virus am Bronchialepithel bestätigt, sondern auch ausgeprägte, gleichsinnige Veränderungen der Alveolarepithelien. Durch frühzeitigen Untergang der Alveolarzellen und Versagen der bronchialen Elimination kommt es auch ohne bakterielle Superinfektion zu einer Virogenen intra-alveolären Pneumonie.

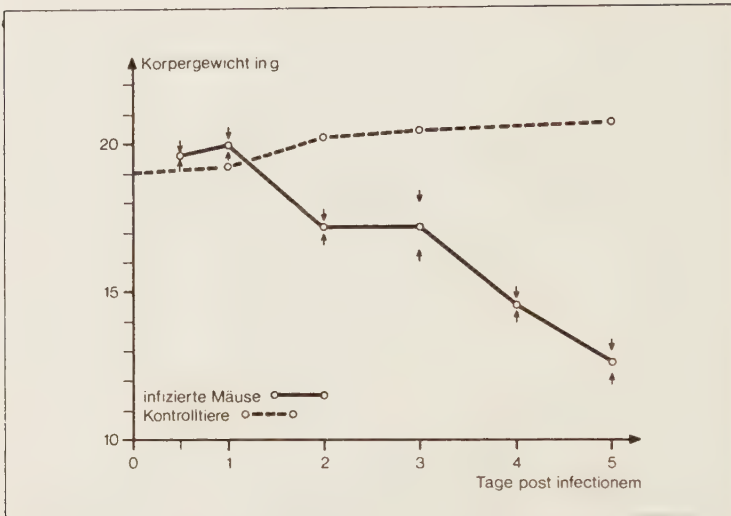


Abb. I: Körpergewicht 3 Wo. alter NMRI-Mäuse, ♀♀, nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. Starke Abnahme des KG der infizierten Tiere, normale Gewichtsentwicklung der Kontrolltiere.

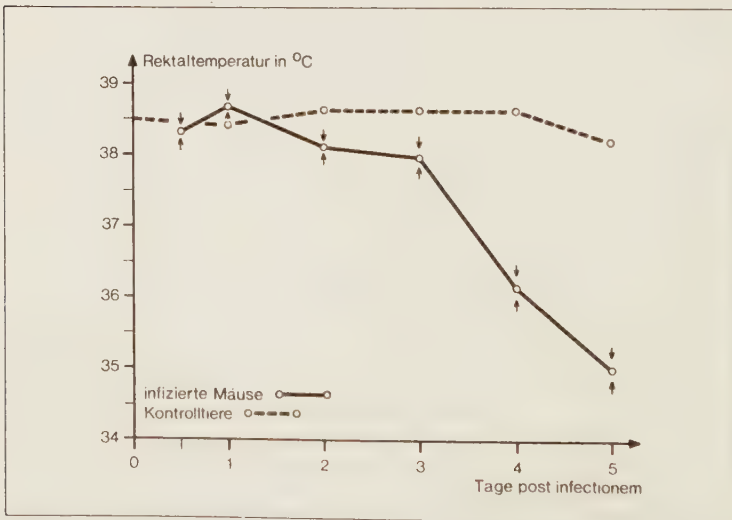


Abb. II: Körpertemperatur 3 Wo. alter NMRI-Mäuse, ♀♀, nach intranasaler Infektion mit P.-1-Virus. Entwicklung einer schweren Hypothermie bei den infizierten Tieren, normale Körpertemp. der Kontrolltiere.

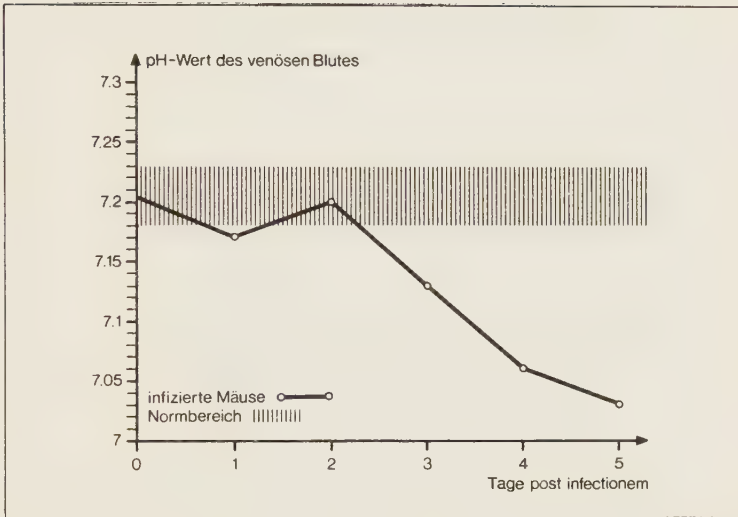


Abb. III: pH-Wert des Blutes 3 Wo. alter NMRI-Mäuse, ♀♀, nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. Ausbildung einer schweren Azidose.

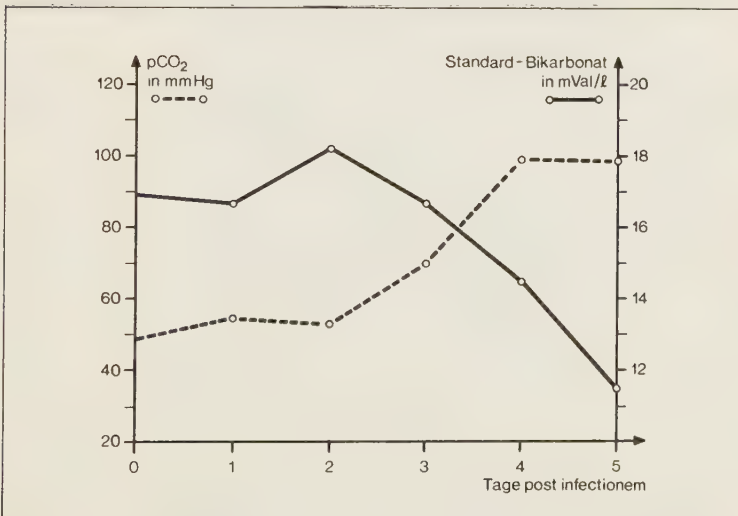


Abb. IV: pCO₂ und Standardbikarbonat des Blutes 3 Wo. alter NMRI-Mäuse, ♀♀, nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. Ausbildung einer metabolisch-respiratorischen Azidose (s. Abb. III).



Abb. V : Ausgedehnte Verdichtungen und herdförmige Überblähungen aller Lungenabschnitte 9 Tage nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. NMRI-Maus, 3 Wo., ♀ .

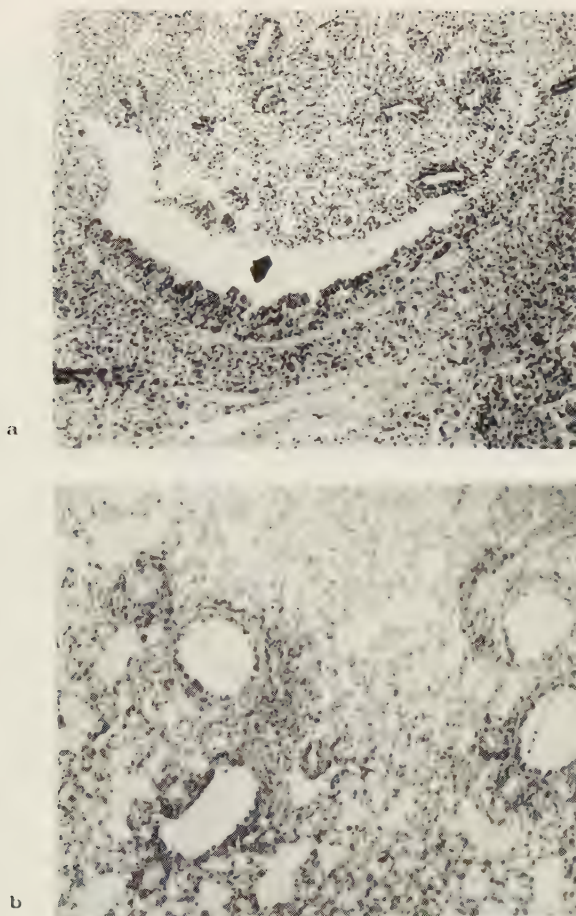


Abb. VI : a) Nekrose des Bronchialepithels, peribronchiale Infiltrate aus mononukleären Zellen und partielle Atelektase der Lunge 6 Tage nach in intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. NMRI-Maus, 3 Wo., ♀, Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 80x.

b) Nekrose des Bronchialepithels; dichte Infiltrate aller Bronchus-Wandschichten mit mononukleären Zellen 6 Tage nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. NMRI-Maus, 3 Wo., ♀, Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 125x.

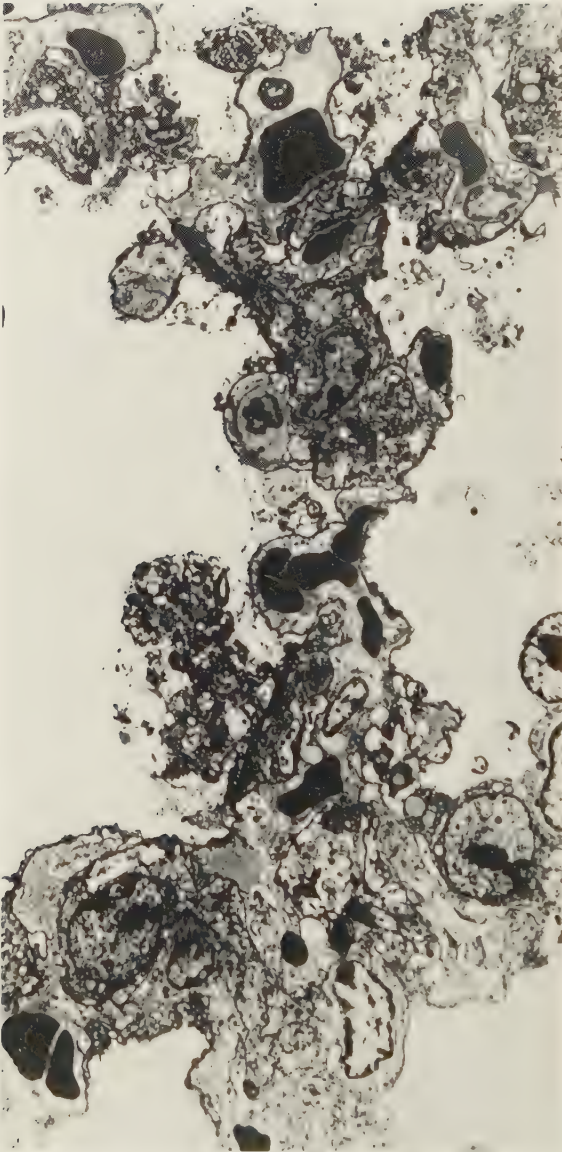


Abb. VII : Übergang von Ductus alveolaris in Alveole; rechts duktile Epithelien mit Resten des Zielienbesatzes, multiple Nekrosen von Pneumozyten 4 Tage nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus, NMRI-Maus, 3 Wo., ♀, Elektronenoptische Vergrößerung 1800x, Endvergrößerung 3340x.

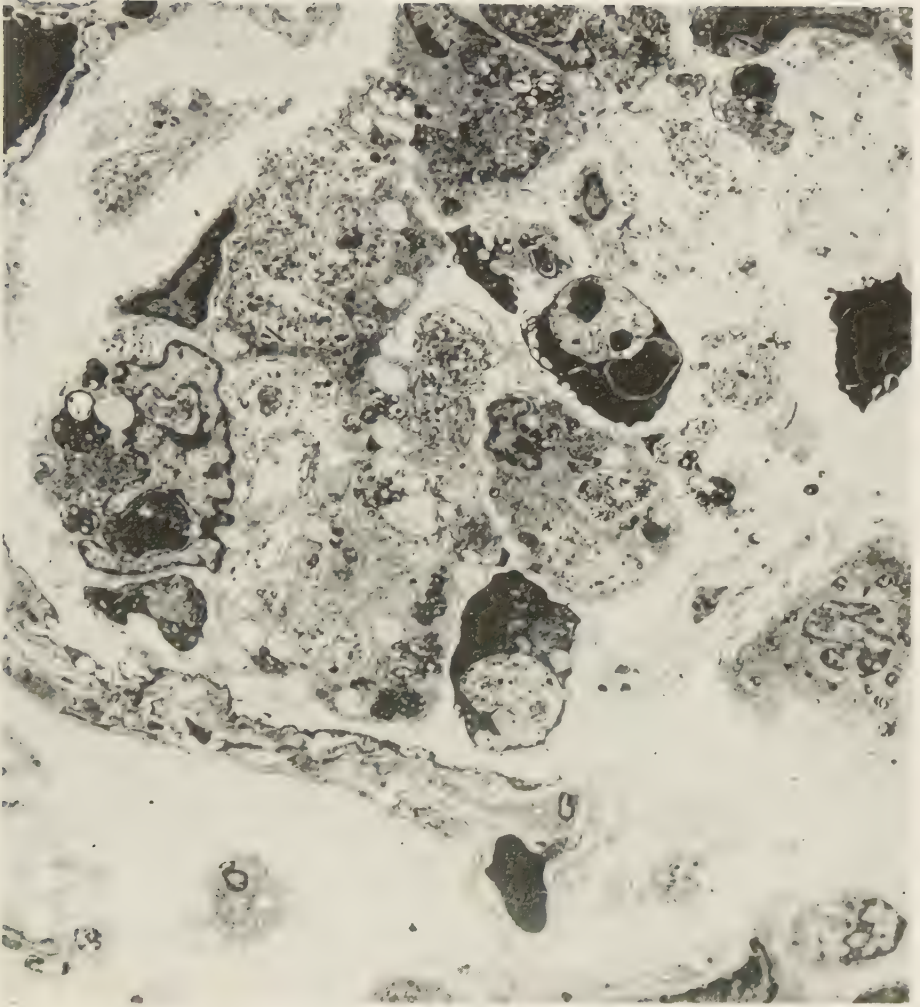


Abb. VIII : Intraalveoläre Pneumonie; neben Zellfragmenten Exsudat mit Makrophagen- und Leukozyteninfiltrat 6 Tage nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. NMRI-Maus, 3 Wo., ♀, Elektronenoptische Vergrößerung 1800x, Endvergrößerung 5850x.

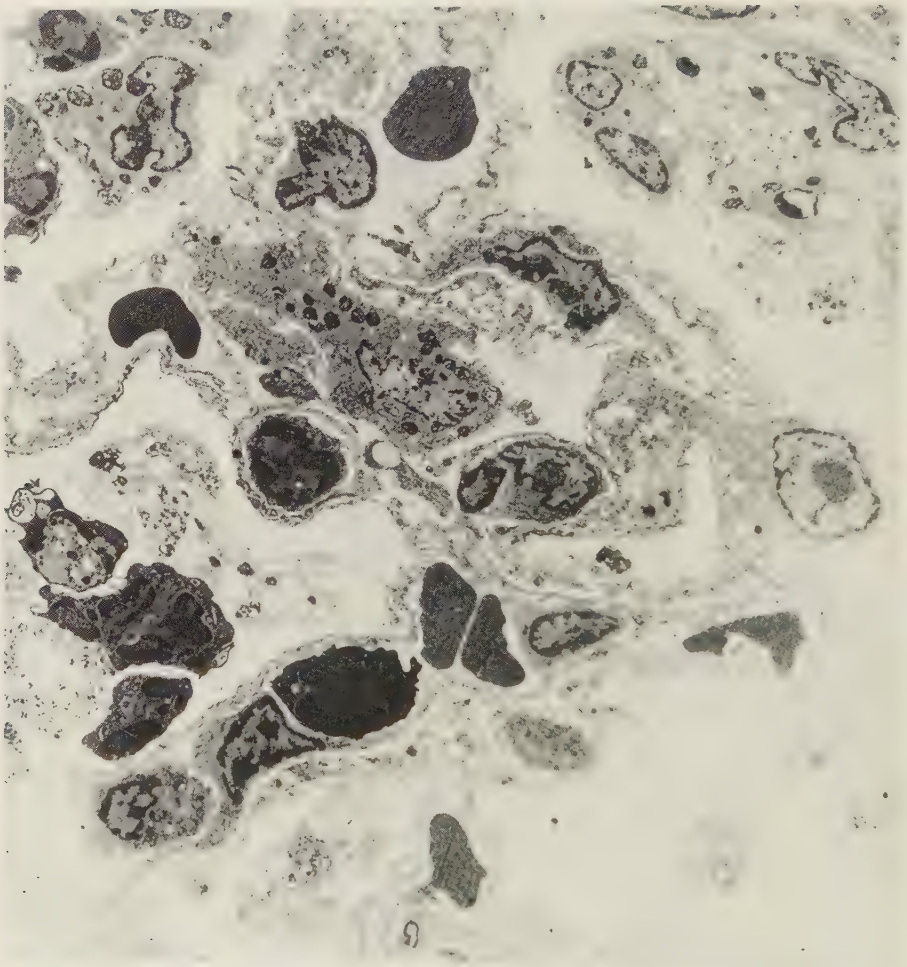


Abb. IX : Dystelektase der Alveolen und Alveolitis mit Makrophagen und Zelltrümmern im Exsudat; das Alveolarlining zum Teil nekrotisch, zum Teil trotz reichlichen Exsudate intakt. 6 Tage nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus; NMRI-Maus, 3 Wo., ♀, Elektronenoptische Vergrößerung 1800x, Endvergrößerung 6480x.

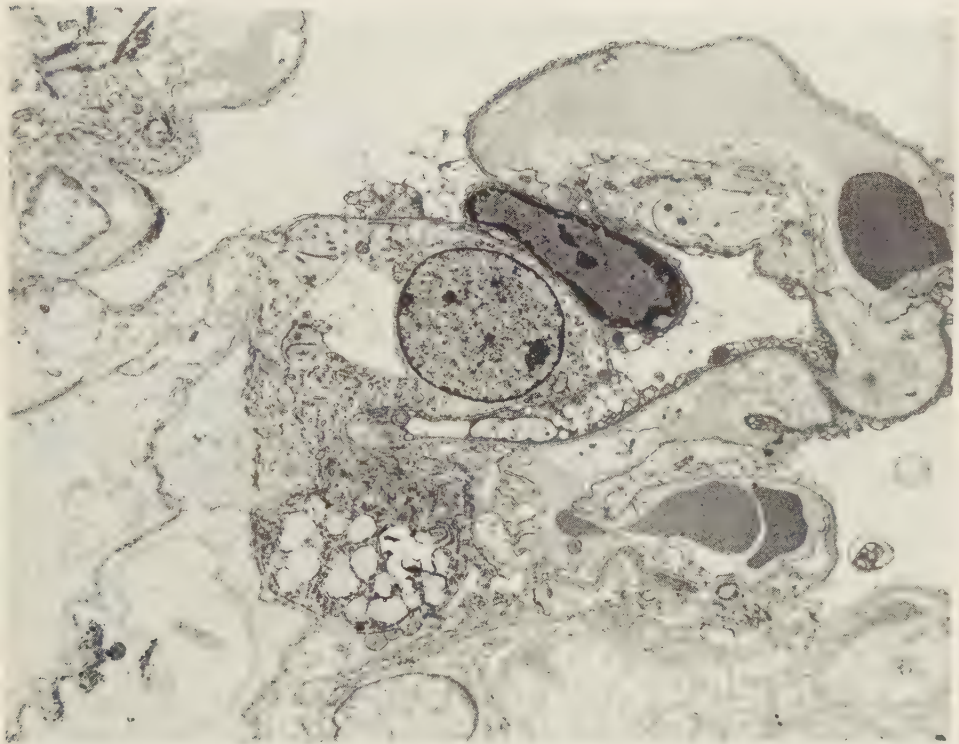


Abb. X : Vakuolisierung und Degeneration bis hin zur Nekrose des Zytoplasmas der Pneumozyten Typ I. (Die Schwellung der Endothelien der Lungenkapillaren wurde in gleicher Weise bei Kontrolltieren beobachtet; Fixationsartefakt bei Infusionsfixierung ?) 5 Tage nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. NMRI-Maus, 3 Wo., ♀, Elektronenoptische Vergrößerung 2400x, Endvergrößerung 7200x.



Abb. XI : Zahlreiche Lamellenkörper in einer atelektatischen Alveole nach Freisetzung der Organellen durch Nekrose eines Pneumozyten Typ II. Vakuolige Degeneration des Zytoplasmas eines Pneumozyten Typ I, daneben zum Teil noch intaktes Alveolarlining 6 Std. nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. NMRI-Maus, 3 Wo., ♀, Elektronenoptische Vergrößerung 4000x, Endvergrößerung 7500x.

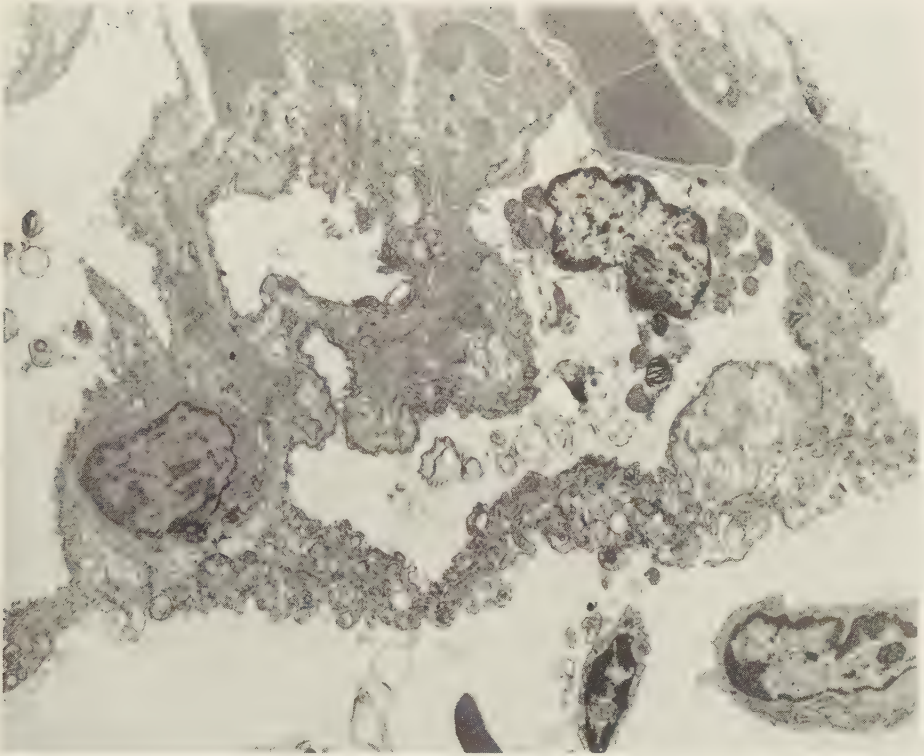


Abb. XII : Nekrose eines Pneumozyten Typ II mit Freisetzung der Zellorganellen und Atelektase der Alveole 6 Std. nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus. NMRI-Maus, 3 Wo., ♀, Elektronenoptische Vergrößerung 2600x, Endvergrößerung 7750x.



Abb. XIII : Mikrothrombose einer Lungenkapillare 8 Tage nach intranasaler Infektion mit Parainfluenza-1-Virus, NMH1-Maus, 3 Wo., ♂. Elektronenoptische Vergrößerung 1800x, Endvergrößerung 20320x.

Literatur

- (1) BASKERVILLE, A.; THOMAS, G.; WOOD, M.; HARRIS, W. J.:
Histology and Ultrastructure of Metaplasia of
Alveolare Epithelium Following Infection of Mice
and Hamsters with Influenza Virus.

Br. J. exp. Path., Vol. 55, 130 (1974)

- (2) BLANDFORD, G.; HEATH, R. B.: Studies on the
Immun Response and Pathogenesis of Sendai
Virus Infection of Mice.

J. Immunology, Vol. 22, 637-649 (1972)

- (3) BRUCH, J.; MÜNTEFERING, H.; KOCH, I.: Submikros-
kopische Veränderungen im Alveolarbereich der
Lungen nach Infektion mit Sendaivirus.

Verh. Dtsch. Ges. Path., 57, 439 (1973)

- (4) DEGRE, M.; GLASGOW, L. A.: Synergistic effect
in viral-bacterial Infection.
1. Combined Infection of the Respiratory Tract
in Mice with Parainfluenzavirus and Hemophilus
influenzae.

J. Infect. Dis., 449-462 (1968)

- (5) DEGRE, M.; SOLBERG, L. A.: Synergistic effect
in viral-bacterial infection.
3. Histopathological changes in the trachea of
mice following viral and bacterial infection.

Acta path. microbiol. scand.
B. 79, 129-136 (1971)

- (6) DOORMASHKIN, R. R.; TYRELL, D. A. J.: Attachment
of two Myxoviruses to Ciliated Epithelial Cells.

J. gen. Virol., Vol. 9, 77-88 (1970)

- (7) FINCKH, E. S.; BADER, L.: Pulmonary Damage from
Hong Kong Influenza.

Aust. N. Z. J. Med., 4, 16-22 (1974)

- (8) FOY, H. M.; COONEY, M. K.; MC MAHAN, R.;
GRAYSTON, J. Th.: Viral and Mycoplasmal Pneumonia
in a Psepaidd Medical Care Group an Eight Year
Period.

Amer. J. Epidem., 97, 93-102 (1973)

- (9) GSELL, O.: Atypische Pneumonien, ihre klinische
und ätiologische Differenzierung.

Regensburger ärztliche Fortbildung, 13, 1-12 (1965)

- (10) GÜTHERT, H.; MEERBACH, W.; WÖCKEL, W.: Zur Morpho-
logie der Lunge bei Virusinfektionen.

Zschr. inn. Med., 19/23, 865-872 (1964)

- 11) HAAGEN, E.: Die Neugeborenen-Pneumonie.

In: Viruskrankheiten des Menschen 1, 395
(Darmstadt, 1962)

- (12) KÜHN, H.: Mikrobiologie, Klinik und Pathomorphologie der Viruspneumonie.

Med. Klin. 72/ Nr. 18, 788-796 (1977)

- (13) LANGLOSS, J. M.; HOOVER, E. A.; KAHN, D. E.:
Diffuse Alveolar Damage in Cats Induced by Nitrogen
Dioxide or FCV-Virus.

Amer. J. Path. 89/3, 637-645 (1977)

- (14) MEESEN, H.; MÜNTEFERING, H.; SCHMIDT, W. A. K.;
MÜLLER-RUCHHOLTZ, E. R.; KIEKER, W.-R.: Virus-
Induced Damage of the Myocardial Cell.

Recent Advances in Studies on Cardiac Structure
and Metabolism Vol. 6, 525-533 (1975)

- (15) MÜNTEFERING, H.: Viruskrankheiten der Atmungs-
organe des Kindes.

Verh. Dtsch. Ges. Path. 55, 91-107 (1971)

- (16) NEWTON-JOHN, H. F.; YUNG, A. P.; BENNETT, N. McK.;
FORBES, J. A.: Influenza Virus Pneumonitis. Report
of Ten Cases.

Med. J. Aust., Vol. 2, 1160-1166 (1971)

- (17) NODA, K.: Newborn virus pneumonitis, Type Sendai.

Yokohama Medical Bulletin, Vol. 4, No 5, 281-287
(1953)

- (18) OSEASOHN, R.; ADELSON, L.; KAJI, M.: Clinico-Pathological Study of Thirty-three Fatal Cases of Asian Influenza.

New Engl. J. Med., 260: 509 (1959)

- (19) PARROTT, R. H.: Viral respiratory tract illnesses in children.

Bull. New York Acad. Med. 39, 369 (1961)

- (20) POLAND, J. D.; WULFF, H.; WELTON, E. R.; KITT, P.; CHIN, T. D. Y.; WENNER, H.: Viruses and Diseases: Studies in a Children 's Home.

Amer. J. of Epid., Vol. 84, No 1, 92-102 (1965)

- (21) REIMANN, H. H.: Virus- Pneumonien.

Infektionskrankheiten Bd. 1 (1967)

- (22) RITOVA, V. V.; LARINOV, A. S.; MOISEEV, V. P.; PSHENICHNIKOV, V. V.: Experimental Study of Mixed Influenza-RS Virus Infection in Albino Mice.

Byulleten` Eksperimental` noi Biologii i Meditsiny,
Vol. 72, No 12, p. p. 31-33 (1971)

- (23) RÖHRER, H.; WAGNER, S.: Die Viruspneumonien der Laboratoriumstiere.

Handbuch der Virusinfektionen bei Tieren.
Bd. 2, 1028 (1967)

- (24) ROGERS, D. E.; LOURIA, D. B.; KILBOURNE, D. E.:
The Syndrom of Fatal Influenza Virus Pneumonia.

Trans. Ass. Physns. 71, 260-269 (1958)

- (25) SANO, et alii: Yokohama Med. Bul., 4, 217 (1953)

- (26) SCHELS, H.; HÄRTL, G.: Auftreten einer Para-
influenza-1-Virus (Sendai-Virus) Infektion in
einer Versuchstierzucht von Ratten.

Zbl. Vet. Med. B. 18, 369-399 (1971)

- (27) SCHUMACHER, H.: Ätiologie der akuten Atemwegs-
infektion des Säuglings.

Zbl. Kinderheilk. 107, 191 (1969)

- (28) SEARLE, J.; BRYANT, S.; FORGAN-SMITH, R.: Clinico
Pathological Features in Seven Fatal Cases of
Influenza A2 / Hong Kong / 68 Pneumonia.

Med. J. Aust., Vol. 2, 474-476 (1971)

- (29) SOTO, P. J.; BROWN, G. O.; WYATT, J. P.: Asian
Influenzal Pneumonitis. A Structural and Virologic

Analysis

Amer. J. Med., 27: 18 (1959)

- (30) VON EULER, L.; KANTOR, F. S.; HSIUNG, G. D.:
Studies of Parainfluenza Viruses

Yale J. Biol. Med., Vol. 35;523-533 (1963)

- (31) WARD, J. M.: Naturrally Occurring Sendai Virus
Disease of Mice

Lab. Anim. Sci., Vol. 24, No 6; 938-942 (1974)

Stefan E c k a r d t

Lebenslauf

Geboren am 23. VI. 1954 als zweiter Sohn der Eheleute Dr. med. Franz-Josef E c k a r d t und Dr. phil Sybille Eckardt geb. K e m p e r in Krefeld. Von 1961 bis 1965 Besuch der kath. Volksschule 25, Krefeld. Von 1965 bis 1973 Besuch des Städt. humanistischen Arndt-Gymnasiums, Krefeld mit Ablegen der Reifeprüfung am 19. V. 1973 ebenda.

Bis zum März 1974 Wehrdienst in der Luftwaffe der deutschen Bundeswehr.

Seit dem Sommersemester 1974 Studium der Humanmedizin an der Universität Düsseldorf; dort Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung im Sommersemester 1976, des ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung im Sommersemester 1977 sowie des zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung im Sommersemester 1979.

Dietmar H e i n

Lebenslauf

Geboren am 31.10.1942 als zweiter Sohn des Molkereigehilfen Erich H e i n und seiner Ehefrau Hedwig geb. H e l l h a k e in Friedrichsfeld. Von 1949 bis 1953 Besuch der dortigen kath. Volksschule. Von 1953 bis 1962 Besuch des Staatl. Gymnasiums Westel mit Reifeprüfung 1962. Zwischenzeitlich 1-jähriger Studienaufenthalt in den USA. Von 1962 bis 1966 Wehrdienst in der Luftwaffe der deutschen Bundeswehr. Ab 1966 Studium der Medizin an der Westfälischen Wilhelmsuniversität Münster und Weiterführung des Studiums 1968 an der Universität Düsseldorf. Abschluß mit dem Staatsexamen 1971. Von 1972 bis Januar 1973 Medizinalassistentenzeit an der 1. Med. Universitätsklinik in Düsseldorf. Approbation im Januar 1973. Seither in der internen Facharztausbildung an der o.a. Klinik.

